



TITLE:

Studies on Asymmetric Hetero-Michael
Addition Utilizing Various Modes of
Organocatalytic Activation(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Fukata, Yukihiro

CITATION:

Fukata, Yukihiro. Studies on Asymmetric Hetero-Michael Addition Utilizing Various Modes of Organocatalytic Activation. 京都大学, 2016, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19725>

RIGHT:

許諾条件により本文は2016-09-23に公開

| | | | |
|---|---|----|-------|
| 京都大学 | 博士（工学） | 氏名 | 深田 幸宏 |
| 論文題目 | Studies on Asymmetric Hetero-Michael Addition Utilizing Various Modes of Organocatalytic Activation (有機分子触媒による様々な活性化を利用した不斉ヘテロマイケル付加反応に関する研究) | | |
| <p>（論文内容の要旨）</p> <p>本論文は有機分子触媒による様々な活性化を利用した不斉ヘテロマイケル付加反応の開発に関する研究の成果をまとめたものである。従来、分子内不斉ヘテロマイケル付加反応は低い活性化エネルギーしか要さないために高エナンチオ選択的な反応の達成は容易ではない。また、α、β-不飽和カルボン酸誘導体を基質に用いる反応においても基質と触媒との間の相互作用の設計が複雑化しやすいという問題から高エナンチオ選択的な不斉ヘテロマイケル付加反応を達成することは未だ課題とされている。その一方で、酵素による生体反応では共有結合性相互作用と非共有結合性相互作用を基質や反応に応じて適切に利用することで高選択性を達成することが知られている。申請者はこの酵素反応における活性化形式の使い分けという点に着目した。すなわち、生体模倣型の小分子触媒である有機分子触媒が潜在的に有する非共有結合性相互作用と共有結合性相互作用を反応に応じて適切に利用することで上述した問題の解決に取り組み、いくつかの触媒的不斉ヘテロマイケル付加反応の開発に成功した。序論を含めて全六章より成り立っている。</p> <p>第一章は序論であり、分子内不斉ヘテロマイケル付加反応には水素結合などの非共有結合性相互作用を複数同時に利用し基質を穏和に活性化する方法が有効であることを、またα、β-不飽和カルボン酸誘導体に対する不斉ヘテロマイケル付加反応には、共有結合性相互作用による強固な活性化を利用する方法が有効である例をそれぞれ示した後、申請者が有機分子触媒による様々な活性化を利用した不斉ヘテロマイケル付加反応に関する研究を着想するに至った経緯、および本論文の概略が記載されている。</p> <p>第一章および第二章では、キラルな二官能性アミノチオウレア触媒を用いた分子内不斉アザマイケル付加反応を経る形式的な[3+2]型環化付加反応について検討している。アミノチオウレア触媒が水素結合を介して基質を多点で認識し、活性化することにより、以下の新規不斉合成反応の開発に成功した。</p> <p>第一章では γ-ヒドロキシ-α、β-不飽和カルボニル化合物とイミンの反応について述べている。この反応では、γ-ヒドロキシ-α、β-不飽和カルボニル化合物とイミンが反応して生じるキラルなアルコキシアミン中間体が生じる。この中間体を触媒が水素結合を介して活性化することでエナンチオ選択的にアザマイケル付加反応が進行して、立体選択的に光学活性な 1,3-オキサゾリジン誘導体を得られた。本反応では、低触媒量でのグラムスケール合成も達成しており、高い光学純度を持つ 1,3-オキサゾリジン誘導体を得ることができた。また得られた生成物は続く変換反応によって有用物質へと誘導できることも見いだした。</p> <p>第二章では γ-ヒドロキシ-α、β-不飽和カルボニル化合物とイソシアナートとの反応を取り上げている。この反応では系中で発生するアキラルな中間体からのエナンチオ選択的なアザマイケル付加反応が進行する。またこの反応では、全く同じ反応条件ながら反応剤を加える順序を変えるだけで得られる光学活性なオキサゾリジノン誘導体の</p> | | | |

| | | | |
|---|--------|----|-------|
| 京都大学 | 博士（工学） | 氏名 | 深田 幸宏 |
| <p>エナンチオ選択性が逆転することを見いだした。これを利用することで単一の不斉触媒かつ全く同じ反応成分のみを用いながらキラルな 1,2-アミノアルコールなどの有用物質の両エナンチオマーを、反応手順を変えるだけで自在に合成することを可能にした。</p> <p>第三章から五章では、α, β-不飽和カルボン酸誘導体と高い求核力を有するキラルな有機分子触媒が反応することで共有結合性相互作用を介して、光学活性な α, β-不飽和アシルアンモニウム中間体が発生する。これを利用することで、α, β-不飽和カルボン酸誘導体に対して以下に述べる三つの不斉反応の開発に成功した。</p> <p>第三章では、γ-ヒドロキシ-α, β-不飽和チオエステルが光学活性な β-メルカプトラクトンへ異性化する反応について報告している。この基質がキラルな二官能性アミノチオウレア触媒と反応すると、共有結合を形成して光学活性な α, β-不飽和アシルアンモニウム中間体を生成する。ここからエナンチオ選択的なサルファマイケル付加反応に続く末端水酸基からの環化反応が進行することを見いだした。またこの反応は、速度論実験からほとんどの反応溶媒中でエナンチオ選択性が活性化エントロピー差に支配される反応であり、特定の溶媒を用いた時には支配因子が活性化エンタルピー差に変化して、得られる生成物のエナンチオ選択性が逆転することも見いだしている。</p> <p>第四章では、光学活性なイソチオウレア触媒を用いて発生させた β-置換-α, β-不飽和アシルアンモニウム中間体が分子内に求電子部位を二箇所所有していることに着目し、2-アミノベンゼンチオールのような二つのヘテロ原子を求核部位にもつ反応剤をこれに作用させることで、形式的な不斉[4+3]型環化付加反応が進行することを報告している。本反応により代表的な医薬品候補化合物である 1,5-ベンゾチアゼピン類の様々な誘導体を単一位置異性体として高エナンチオ選択的に合成できた。また、本手法を用いて抗うつ薬として知られるチアゼシムを合成することにも成功した。</p> <p>第五章では、前章同様の形式の反応において α 位に置換基を有する α, β-不飽和カルボン酸誘導体を基質として用いても、対応する光学活性な 1,5-ベンゾチアゼピン誘導体が単一位置異性体として得られることを報告している。また、α, β-二置換の基質を用いても対応する生成物が高立体選択的に得られた。得られた生成物については、様々な変換反応を行うことでいくつかの生物活性を有することが期待される化合物へと効率よく誘導することができた。本手法は幅広い置換パターンの基質で高立体選択的に生成物が得られており、前章の結果と合わせて医薬品探索における 1,5-ベンゾチアゼピン類のライブラリー構築法として極めて有用な方法であると考えられる。</p> | | | |

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、非共有結合性相互作用と共有結合性相互作用をどちらも利用することができる有機分子触媒ならではの性質を利用して、様々な高エナンチオ選択的な触媒的ヘテロマイケル付加反応の開発を目標に研究した成果についてまとめたものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. 二官能性有機分子触媒を用いた γ -ヒドロキシ- α, β -不飽和カルボニル化合物とイミンによる形式的な[3+2]環化付加反応を開発した。水素結合を介した多点認識を利用することで、エナンチオ選択的なアザマイケル付加反応が進行して光学活性なオキサゾリジン誘導体が立体選択的に合成できた。また低触媒量でのグラムスケール合成も達成しており、高い光学純度を有する 1,3-オキサゾリジン誘導体を得ることに成功した。
2. 二官能性有機分子触媒を用いた γ -ヒドロキシ- α, β -不飽和カルボニル化合物とイソシアナートによる形式的な[3+2]環化付加反応を開発した。本反応では全く同じ反応条件（濃度、反応時間、反応温度）と反応成分（不斉触媒、溶媒、反応剤）を用いながら、反応剤を混合する順序を変えるだけでエナンチオ選択性が逆転した。これを利用することで反応順序を変えるだけで有用物質の両エナンチオマーを自在に作り分けることを可能にした。
3. γ -ヒドロキシ- α, β -不飽和チオエステルが二官能性アミノチオウレア触媒と反応すると、光学活性な α, β -不飽和アシルアンモニウム中間体を生じ、不斉サルファマイケル付加反応に続く末端水酸基の求核攻撃によって光学活性な β -メルカプトラクトンへ異性化する反応を開発した。
4. キラルな有機分子触媒を用いて発生させた α, β -不飽和アシルアンモニウム中間体と2-アミノベンゼンチオールによる形式的な不斉[4+3]型環化付加反応を開発した。この反応により代表的な医薬品候補化合物である 1,5-ベンゾチアゼピン誘導体を単一位置異性体として高いエナンチオ選択性で合成できた。また、抗うつ薬として知られるチアゼシムを合成することにも成功した。本手法は、様々な置換形式の基質から高選択的に生成物が得られており、医薬品探索におけるライブラリー構築法として極めて有用な方法であると考えられる。

以上のように、本論文は有機分子触媒による様々な活性化を反応に応じて適切に利用することで高エナンチオ選択的な不斉ヘテロマイケル付加反応の開発を報告したものであり、学術上、實際上寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成28年2月23日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。

要旨公開可能日： 28年 3月 23日以降